A TROMBOLYSE DANS LE TRAITEMENT DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Québec

89-04230/

LA THROMBOLYSE DANS LE

TRAITEMENT DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

JUIN 1988

TABLE DES MATIERES

Page

INTRODUCTION..... 1

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL 2

RAPPORT SUR LA THROMBOLYSE DANS LE TRAITEMENT DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE 3

I Mise en situation 3

II Qu'est-ce que la thrombolyse? 3,4

III Description des agents actuellement disponibles 4

- Streptokinase 4
- Alteplase 4

IV Démonstrations de leur efficacité 6

- efficacité thrombolytique relative 6

- réduction de la mortalité 6

- effets sur la fonction ventriculaire 7

V Complications 9

- non hémorragiques 9
  a) hypotension
  b) allergie

- hémorragiques 9

VI INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE LA THERAPIE THROMBOLYTIQUE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS 11

VII CHOIX D'UN AGENT THROMBOLYTIQUE 11

VIII THERAPIE ASSOCIEE 12

IX PLACE DE LA CORONAROGRAPHIE ET DE L'ANGIOPLASTIE 12

X PERSPECTIVES D'AVENIR 13

XI ASPECT ECONOMIQUE 13

XII CONCLUSION 14

XIII BIBLIOGRAPHIE 14

Annexe I

Guide d'utilisation des agents thrombolytiques.

INTRODUCTION

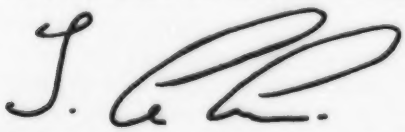
Les professionnels de la santé sont de nos jours, de plus en plus souvent confrontés à des dilemmes difficiles à résoudre découlant de la mise sur le marché de nouvelles technologies tant diagnostiques que thérapeutiques. Ces difficultés proviennent généralement du fait que, bien qu'étant utiles, ces innovations ont bien souvent des implications financières très importantes.

Au cours des derniers mois, un nouvel agent thrombolytique utilisé dans le traitement de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde a été mis sur le marché. Outre certaines différences au niveau pharmacologique entre cette nouvelle substance et une autre commercialisée depuis un certain temps déjà, un facteur important les distingue, soit les coûts de traitement. Par conséquent, le Conseil consultatif de pharmacologie a confié à un groupe de travail le soin de se pencher sur le rôle de la thrombolyse dans le traitement de l'infarctus.

Ce groupe, présidé par le docteur Yves Morin, a soumis son rapport aux membres du Conseil consultatif de pharmacologie qui l'ont entériné avec enthousiasme puisque, à leur avis, il est susceptible d'amener une utilisation rationnelle de ces médicaments et de permettre de contraindre les coûts tout en assurant le meilleur traitement du patient.

Voici donc, aux noms des membres du groupe de travail et du Conseil consultatif de pharmacologie, un exemplaire de ce rapport sur la thrombolyse dans l'infarctus du myocarde.

Le président du Conseil consultatif de pharmacologie,



Jacques Le Lorier, m.d., Ph.D.,
F.R.C.P.(C)

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL SUR LA THROMBOLYSE

Ce groupe de travail était constitué des personnes suivantes:

Président : Dr Yves Morin, cardiologue, Hôtel-Dieu de Québec.

Membres : Dr Pierre Laramée, cardiologue, Hôpital Notre-Dame.

Dr Jacques Leclerc, hématologue, Hôpital général de Montréal.

Madame Marie Pineau, pharmacien-chef, Hôpital général de Montréal.

Dr Pierre Théroux, cardiologue, Institut de cardiologie de Montréal.

Secrétaire: Monsieur Marquis Nadeau, conseiller pharmaceutique au Conseil consultatif de pharmacologie.

RAPPORT SUR LA THROMBOLYSE DANS LE TRAITEMENT DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

MISE EN SITUATION

Les maladies cardiovasculaires sont toujours la plus grande cause de décès au Canada et elles sont même responsables d'autant de morts que celles causées par le cancer, les accidents, le diabète, la pneumonie et d'autres maladies combinées.

Selon Statistiques Canada, les maladies cardiovasculaires emportent près de 80,000 canadiens par année; le tiers de ces décès étant le résultat d'un infarctus aigu du myocarde. Cette proportion à elle seule fait que plus de 7,000 personnes succombent d'un infarctus au Québec chaque année.

Les développements dans la compréhension de la physiopathologie de l'infarctus du myocarde, associés aux progrès dans les domaines de la technologie et de la thérapie de cette condition, ont amené un essor dans l'utilisation des agents thrombolytiques. Ainsi, pour la première fois dans l'histoire des maladies coronariennes, nous avons maintenant la possibilité d'intervenir de façon active et spécifique sur le thrombus responsable de l'infarctus, ce qui laisse même entrevoir un potentiel important d'amélioration dans le pronostic de cette maladie.

QU'EST-CE QUE LA THROMBOLYSE?

Grâce aux travaux de De Wood, au début des années 1980, on a pu mettre en évidence la présence d'une thrombose aiguë de l'artère coronaire chez environ 90 % des patients examinés dans les quatre heures après les premières manifestations de l'infarctus du myocarde. Cette thrombose coronarienne résulte de la présence d'un caillot frais ou thrombus qui est constitué principalement de fibrine, de globules rouges ainsi que de plaquettes. Plusieurs prétendent que la thrombose découle d'une rupture ou d'une ulcération soudaine d'une plaque athéromateuse entraînant la formation de thrombus.

De plus, on savait qu'après l'activation du plasminogène, il y avait formation de plasmine, enzyme responsable du système fibrinolytique physiologique qui agit à la fois contre la fibrine contenue dans les caillots hémostatiques et les thrombus pathologiques.

Dans les années qui suivirent, plusieurs investigateurs ont démontré qu'il était possible de dissoudre le caillot en utilisant les agents thrombolytiques. En effet, après leur administration, ces médicaments amènent une activation du plasminogène en plasmine. C'est ainsi que la streptokinase favorise la formation de plasmine à la fois dans le plasma et à la surface du caillot. Quant à l'alteplase, son activité est plus spécifique puisqu'elle agit principalement sur le thrombus. Il est à noter que ces agents peuvent être administrés par voie intraveineuse périphérique ou directement dans les coronaires. Puisque ce dernier mode d'administration n'est actuellement possible que dans un nombre restreint de centres hospitaliers, il ne sera pas évalué de façon spécifique dans ce rapport. Par ailleurs, comme la seule indication officielle reconnue par le gouvernement fédéral pour employer l'urokinase (Abbokinase) est le traitement des embolies pulmonaires, cet agent thrombolytique ne sera pas analysé dans ce rapport.

DESCRIPTION DES AGENTS ACTUELLEMENT DISPONIBLES

Streptokinase (Streptase HOECHST)

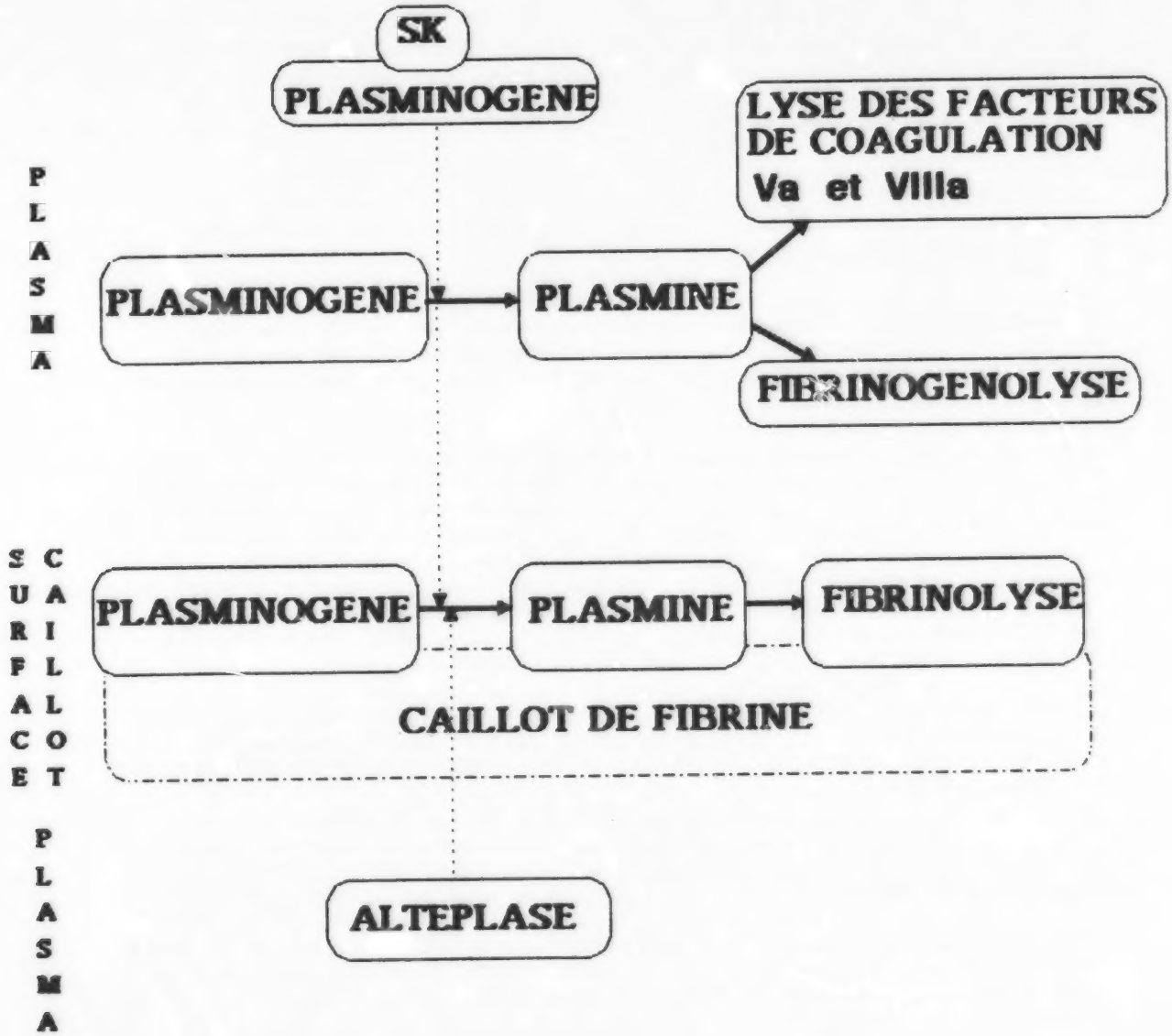
La streptokinase est une protéine d'origine bactérienne élaborée par le streptocoque bêta-hémolytique du groupe C. Puisque la streptokinase n'est pas active par elle-même, elle doit former un complexe activateur équimolaire avec le plasminogène lequel convertit le plasminogène résiduel en plasmine. L'action de cette dernière se manifeste tant au niveau du caillot que dans le plasma (schéma). C'est ainsi que la plasmine produite par la streptokinase ne peut différencier un caillot occlusif d'un thrombus hémostatique ce qui, en théorie du moins, augmente le risque d'hémorragie. De ce mécanisme d'action résultent une diminution du fibrinogène plasmatique, l'apparition de ses produits de dégradation de même qu'une altération des tests de la coagulation sanguine.

Alteplase (rt-PA) (Activase GENENTECH)

L'alteplase ou activateur tissulaire du plasminogène est en fait une protéine déjà présente dans l'organisme, et qui a pour rôle de dissoudre les caillots.

La fabrication d'alteplase pour utilisation médicale a été rendue possible grâce à la technologie de recombinaison de l'ADN. C'est ainsi qu'en insérant le gène humain responsable de la synthèse de l'alteplase dans une lignée cellulaire se reproduisant rapidement, on a pu en obtenir de grandes quantités.

Schema: Activite thrombolytique de la streptokinase (sk) et de l'alteplase



L'alteplase possède un mécanisme d'action différent de la streptokinase puisque contrairement à cette dernière, la fibrine est nécessaire pour son activité sur le plasminogène. Donc, c'est en raison de la présence de fibrine à la surface du caillot que l'alteplase s'y fixe où il transforme le plasminogène en plasmine entraînant ainsi la dissolution du thrombus (schéma). Ceci explique pourquoi l'alteplase amène une diminution moins marquée des taux plasmatiques de fibrinogène et de ses résultants que la streptokinase.

DEMONSTRATIONS DE LEUR EFFICACITE

Efficacité thrombolytique relative

Le pouvoir thrombolytique de la streptokinase et de l'alteplase est largement accepté. Deux études récentes ont comparé le pouvoir de reperméabilisation coronarienne de ces agents après l'infarctus: elles démontrent toutes deux un degré de perméabilité plus important avec l'alteplase qu'avec la streptokinase.

La première étude, TIMI-1, pratiquée sur 240 infarcisés randomisés et soumis à l'un ou l'autre des agents a révélé un taux de perméabilité coronarienne de 66 % avec l'alteplase et de 38 % avec la streptokinase, 90 minutes après leur administration. Ces agents étaient utilisés assez tardivement toutefois, puisqu'ils étaient employés en moyenne 4,8 heures après le début des symptômes. Une deuxième étude, moins importante que la première mais où le temps d'administration des produits était aussi tardif, a également montré une différence, moins significative toutefois, de perméabilité coronarienne: 70 % pour l'alteplase et 55 % pour la streptokinase.

Cet avantage indiscutable en faveur de l'alteplase est tempéré, d'après certains, par le fait que le délai avant l'administration des produits était long, des études ayant suggéré que la streptokinase serait moins efficace sur les vieux caillots.

Réduction de la mortalité

Plusieurs études cliniques ont démontré une baisse significative de la mortalité totale chez les malades ayant reçu des agents thrombolytiques dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Nous avons retenu trois de ces études.

L'étude italienne GISSI-1, pratiquée sur plus de 11,000 malades souffrant d'infarctus du myocarde, a démontré à 21 jours, une différence de mortalité de 18 % chez les sujets traités avec de la streptokinase par rapport

à ceux qui avaient reçu un placebo. Chez les patients traités moins d'une heure après l'apparition des douleurs, la différence était de 48 % mais aucun effet notable n'a été observé chez les malades traités six heures ou plus après le début du syndrôme. La différence de mortalité entre les deux groupes était toujours significative même un an après la fin de l'étude.

Une autre étude récente, ISIS-2, a recruté plus de 17,000 malades randomisés et divisés en quatre groupes qui ont chacun reçu l'un des médicaments suivants: acide acétylsalicylique (A.A.S.), streptokinase - A.A.S., streptokinase, ou finalement un placebo.

Les résultats ont confirmé ceux qui avaient été obtenus dans des études antérieures puisque la streptokinase diminuait la mortalité de 26 %. Deux constatations nouvelles émergent toutefois de cette étude. D'abord, l'A.A.S. seul s'est avéré aussi efficace que la streptokinase pour diminuer la mortalité soit 21 % versus 26 % respectivement alors que l'association de ces deux médicaments amenait une baisse de 40 %.

De façon surprenante, un effet bénéfique de la streptokinase au niveau de la mortalité a été noté dans le sous-groupe traité entre 12 et 24 heures après le début des douleurs. Notons toutefois que la population étudiée dans ISIS-2 est assez différente de celles qui ont été évaluées dans les autres essais cliniques. Par conséquent, ce résultat devra être confirmé par d'autres études actuellement en cours.

Une autre étude sur la mortalité a également été complétée récemment avec l'alteplase, cette fois-ci. Elle a été conduite par le Groupe d'Etude coopératif européen (E.C.S.G.) où plus de 700 patients ont reçu de façon aléatoire, soit de l'alteplase soit un placebo. A noter toutefois que tous les malades ont reçu de l'héparine et de l'A.A.S. par voie intraveineuse suivi d'A.A.S. par voie orale. Les résultats ont permis d'établir que l'alteplase avait diminué la mortalité à 14 jours de 51% par rapport au groupe témoin et de 38% après trois mois. Il est important de signaler que l'incidence d'hémorragie intracranienne dans le groupe traité avec l'alteplase se situait dans cette étude à 1.4%.

Donc, la streptokinase et l'alteplase réduisent toutes deux la mortalité si elles sont administrées dans les premières heures qui suivent le début de l'infarctus du myocarde. Par contre, aucune étude comparative de l'efficacité relative de ces deux agents au niveau de la réduction de la mortalité n'a encore été publiée mais certaines sont actuellement en cours.

Effets sur la fonction ventriculaire

Il y a une dizaine d'années, les travaux de Reimer et Jennings ont permis de démontrer qu'une reperfusion précoce se traduit par une réduction de la

taille prévisible de l'infarctus; l'importance de la minimisation du délai ischémique, proposée par ce groupe d'investigateurs, fut amplement corroborée expérimentalement et cliniquement par la suite. Notre revue de la littérature pertinente à la fonction ventriculaire s'est donc surtout attardé aux études où l'intervalle entre le début de la douleur et l'administration de l'agent thrombolytique était moins de 4 à 6 heures.

La plupart des grandes études s'attardant à la fonction ventriculaire gauche après l'administration précoce de la streptokinase intraveineuse ont démontré un impact favorable dans le groupe traité comparativement au groupe ayant reçu un placebo.

L'étude réalisée par Simoons et collaborateurs, qui portait sur plus de 500 patients présentant un infarctus aigu avec douleur de moins de 4 heures, a démontré une amélioration significative de la fraction d'éjection globale (48 % vs 44 %) chez les malades ayant reçu la streptokinase comparativement à un groupe contrôle. Dans cette étude, une analyse par sous-groupes révélait une diminution plus considérable de la taille enzymatique de l'infarctus chez les patients traités très précocement, comparativement aux patients traités plus tardivement.

L'étude ISAM, incluant 174 patients, confirmait l'impact favorable de la streptokinase sur la fraction d'éjection globale (56,8 % vs 53,9 % pour le placebo) et révélait aussi une amélioration significative de la fonction ventriculaire régionale. L'étude de la fonction régionale reflète plus directement l'importance de la dysfonction ventriculaire secondaire à l'infarctus.

Enfin, l'étude récente de White démontrait une amélioration de la fraction d'éjection globale dans le groupe traité avec la streptokinase (59 % vs 53 % avec le placebo). Cet impact favorable était présent chez les patients en infarctus antérieur ou inférieur.

Il a également été prouvé que l'alteplase avait un effet positif sur la fonction ventriculaire. Guerci et al. ont démontré une préservation de la fraction d'éjection globale étudiée dix jours après l'infarctus dans un groupe de patients traités avec l'alteplase par rapport à ceux ayant reçu un placebo lorsque ces substances étaient administrées moins de 4 heures après le début de la douleur suivi d'une angioplastie au troisième jour.

Les résultats préliminaires de l'ECSG confirment l'efficacité de l'alteplase à cet égard: réduction de la taille de l'infarctus de 20 %, amélioration de 2,2 % de la fraction d'éjection globale dans le groupe traité.

En conclusion, il semble actuellement bien établi que l'administration d'un agent thrombolytique précocement après le début de la douleur a un impact favorable sur la fonction ventriculaire gauche, particulièrement si l'on étudie la fonction systolique segmentaire.

La streptokinase et l'alteplase semblent tous deux efficaces à cet égard et aucun n'a actuellement établi clairement sa supériorité sur l'autre. La minimisation du délai ischémique semble cruciale.

COMPLICATIONS

Non hémorragiques

a) Hypotension: la streptokinase est responsable d'une hypotension transitoire dans 30 % des cas traités; aucun effet hypotensif n'a été démontré avec l'alteplase.

b) Allergies: des complications de type allergique surviennent chez environ 1 % des malades traités par streptokinase. Cette antigénicité explique d'ailleurs l'augmentation d'anticorps suite à son administration qui peut se manifester sous forme d'hyperthermie. Comme ces anticorps peuvent persister plusieurs mois, l'utilisation à nouveau de la streptokinase pendant cette période diminue de beaucoup son efficacité et augmente le risque théorique de réaction anaphylactique.

Complications hémorragiques

La streptokinase et l'alteplase peuvent toutes deux être responsables d'hémorragies, malgré que ce dernier possède l'avantage d'être thrombosélectif. Le risque d'hémorragie grave, nécessitant une transfusion, est faible pour les deux agents en autant que le malade ne subisse pas de techniques invasives. L'hémorragie cérébrale mérite une attention toute particulière à cause de sa gravité et de son incidence plus élevée chez certaines catégories de malades soit chez les personnes âgées, les femmes, les hypertendus et les diabétiques. On trouvera dans le tableau I l'incidence rapportée d'hémorragies cérébrales dans les études cliniques les plus importantes et dont les résultats sont connus à ce jour.

Tableau I: Incidence des hemorragies cerebrales rapportees dans plusieurs etudes

ETUDES	SUBSTANCES UTILISEES	INCIDENDE D'HEMORRAGIES CEREBRALES	MEDICATION CONCOMITANTE	
			A.A.S.	HEPARINE
TIMI	ALTEPLASE	1.3 % si 150 mg 0.4 % si 100 mg	NON	OUI
TAMI	ALTEPLASE	0.5 %	NON	OUI
ISAM	STREPTOKINASE PLACEBO	0.5 % 0 %	OUI	OUI
WW I.V.	STREPTOKINASE PLACEBO	0.5 % 0 %	NON	OUI
GUERCI	ALTEPLASE PLACEBO	0 % 0 %	NON	NON
WHITE	STREPTOKINASE PLACEBO	0 % 0 %	OUI	OUI
ECSG 2	ALTEPLASE PLACEBO	1.4 % 0.4 %	OUI	OUI
ISIS 2	STREPTOKINASE	0.1 % (?)	OUI 50 % des malades	NON

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE LA THERAPIE THROMBOLYTIQUE A LA PHASE AIGUE DE L'INFARCTUS

La thrombolyse coronarienne a été démontrée efficace lorsqu'elle est effectuée rapidement après le début des premiers symptômes de l'infarctus. Par conséquent, tous les hôpitaux ayant une salle d'urgence et qui acceptent présentement la responsabilité de traiter ces malades devraient pouvoir administrer des agents thrombolytiques.

De ce qui précède, une grille de contrôle d'utilisation a été élaborée et nous suggérons qu'elle soit validée et signée par le médecin traitant avant le traitement de chaque malade (annexe I). Ces critères d'utilisation font qu'entre 20 % à 40 % des infarcisés pourront être jugés aptes à recevoir ces médicaments.

CHOIX D'UN AGENT THROMBOLYTIQUE

La streptokinase et l'alteplase n'ont jamais été comparés directement dans une seule étude clinique en ce qui concerne leur efficacité au niveau de la mortalité et de la fonction ventriculaire.

Par conséquent, il n'est pas possible de recommander l'un ou l'autre des agents de façon absolue. L'alteplase a l'avantage théorique d'être thrombosélectif et celui d'assurer une perméabilisation plus grande des coronaires 4,8 heures après le début de l'infarctus. La streptokinase a l'avantage d'avoir fait l'objet d'études cliniques impliquant un nombre considérable de patients où l'on a mis en évidence une baisse importante de la mortalité avec une incidence très faible de la complication la plus sévère soit l'hémorragie cérébrale. Compte tenu de ce qui précède et en l'absence de données comparatives, on peut actuellement suggérer les indications suivantes pour l'alteplase.

1. Chez le sujet hypotendu ou à plus forte raison en choc;
2. Chez le sujet qui a déjà reçu de la streptokinase;
3. Chez le sujet dont le début de la douleur se situe entre trois et quatre heures avant le moment de l'injection.

Chez les autres malades, la streptokinase pourrait être administrée . On comprendra qu'il s'agit-là de recommandations basées sur les résultats d'études déjà publiées. Elles risquent d'être modifiées lors de la publication d'études comparatives et avec l'arrivée sur le marché de nouveaux agents thrombolytiques.

THERAPIE ASSOCIEE

Le but d'associer une thérapie médicamenteuse est de prévenir la réocclusion qui survient chez environ 20% des malades ayant subi une thrombolyse. Aucune étude n'a encore à ce jour démontré leur efficacité clinique ou leur rôle dans la survenue des complications hémorragiques. Toutefois, en se basant sur les résultats d'études connues, nous suggérons d'utiliser de façon précoce de l'A.A.S. enrobée. De plus, on peut aussi procéder à l'administration d'héparine (sans dose de charge toutefois) après la fin de l'infusion de la streptokinase ou deux heures après le début de la perfusion de l'alteplase.

PLACE DE LA CORONAROGRAPHIE ET DE L'ANGIOPLASTIE

La lyse du caillot responsable de l'infarctus laisse en place dans la très grande majorité des cas une sténose résiduelle qui est souvent sévère et qui peut être responsable de nouvelles thromboses. On pourrait donc penser qu'une angioplastie pratiquée immédiatement après l'administration d'agents thrombolytiques, en levant l'obstacle, préviendrait l'apparition d'accidents ultérieurs. Il n'en est rien: au contraire, une angioplastie coronarienne pratiquée immédiatement après l'administration d'agents thrombolytiques aggrave l'évolution de l'infarctus: la mortalité est plus élevée et les complications plus fréquentes chez les malades qui ont subi cette technique plus précocement que chez les sujets témoins.

Par conséquent, il n'y a pas avantage à pratiquer de routine une coronarographie à la phase aiguë de l'infarctus. Toutefois, une exception existe si l'infarctus à la phase aiguë se complique de choc cardiogénique. Le taux de mortalité chez ces malades est catastrophique (85%): l'utilisation de l'angioplastie après thrombolyse réduirait ce chiffre de plus de moitié. Toutefois, aucune étude randomisée n'a encore été publiée sur ce sujet précis.

On peut par contre envisager ces techniques (coronarographie et angioplastie) de façon élective et non urgente dans certaines circonstances:

1. Si, dans les jours qui suivent l'infarctus, le malade présente des douleurs angineuses prolongées ou de courte durée. (Ceci survient environ dans le quart des cas);

2. Si les épreuves non invasives (épreuve d'effort, scintigraphie myocardique au thallium, monitoring continue par Holter) mettent en évidence une ischémie du myocarde, symptomatique ou silencieuse;

3. Certains pensent que, si le territoire à risque est important (infarctus antérieur étendu par exemple), surtout si le sujet est jeune et même en l'absence d'ischémie objectivée, une coronarographie devrait éventuellement être pratiquée.

Quoiqu'il en soit, des études contrôlées et randomisées se déroulent actuellement et permettront bientôt de connaître le bénéfice réel d'une angioplastie pratiquée systématiquement dans les semaines qui suivent l'infarctus. En attendant la publication de ces travaux, le clinicien devra évaluer chaque cas au meilleur de son jugement clinique. Par ailleurs, compte tenu des connaissances actuelles, le groupe de travail considère qu'il est raisonnable de ne pas pratiquer de coronarographie de façon systématique chez les malades soumis à une thrombolyse et n'ayant pas d'ischémie après l'infarctus.

PERSPECTIVES D'AVENIR

En résumé, notre façon de traiter l'infarctus aigu du myocarde est en plein essor. Tout en évoluant très rapidement, notre approche clinique devrait demeurer rationnelle et être basée sur les résultats d'études conduites sur une large échelle et qui viendront répondre aux questions soulevées. D'ici là,il serait hasardeux de faire des recommandations fermes. Il est suggéré de rester plutôt attentifs aux résultats des études en cours et à venir afin de modifier en conséquence notre démarche thérapeutique. Les points d'intérêt actuels sont: le rôle de la thrombolyse dans l'infarctus sans onde Q, l'angine instable et l'infarctus identifié tardivement, l'agent ou la combinaison d'agents thrombo-actifs qui permettront une efficacité maximale et des complications minimales ainsi que le rôle de l'angioplastie coronarienne pratiquée de routine. D'autres point d'intérêt sont la protection du myocarde ischémique avant et pendant la thrombolyse de même que la diminution des dommages de la reperfusion.

ASPECT ECONOMIQUE

L'utilisation des agents thrombolytiques dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde est susceptible d'avoir un impact majeur au niveau des coûts reliés au traitement de cette condition. En effet, en ne considérant que le coût des deux agents actuellement disponibles, l'écart entre les prix est environ de 10 pour 1 puisque la streptokinase entraîne des déboursés de près de 300$ par patient comparativement à près de 3,000$ pour l'alteplase.

Selon le médicament utilisé pour pratiquer la thrombolyse, les coûts pour l'ensemble du Québec peuvent varier grandement pouvant aller jusqu'à plusieurs millions de dollars par année. C'est d'ailleurs ce qui amena en mars 1988 l'Association Médicale Ontarienne à recommander à ses membres de tenir compte de plusieurs facteurs, dont le coût, dans le choix de l'agent thrombolytique.

Un aspect non moins négligable, lorsque l'on évalue les coûts reliés à ces nouveaux agents, réside dans le fait que des procédures invasives tant diagnostiques que thérapeutiques, qui ne prenaient pas place dans le

traitement conventionnel, seraient maintenant pratiquées plus fréquemment. C'est ainsi que le nombre de cathétérismes cardiaques et de procédés de revascularisation comme l'angioplastie après l'infarctus ont augmenté de façon importante ces derniers temps de même évidemment que les coûts qui en découlent.

Finalement, dans le cadre d'une évaluation complète des coûts et bénéfices reliés à la mise en marché de ces nouveaux agents, d'autres facteurs devraient être pris en considération tels que la diminution possible de la durée de séjour en milieu hospitalier, la réduction à long terme des complications de l'infarctus ou même l'augmentation possible du nombre de patients se présentant à l'urgence pour investigation de douleurs thoraciques après avoir pris connaissance de la publicité faite sur la disponibilité de ce genre de thérapie. Une telle analyse s'avère difficile à réaliser pour l'instant compte tenu de la rapidité de l'évolution thérapeutique dans ce domaine. L'importance des aspects économiques qui ont été soulevés plaide cependant en faveur d'une évaluation aussi précise que possible dans le futur de l'ensemble des coûts et bénéfices associés à l'utilisation de l'un ou l'autre des agents thrombolytiques qui sont ou seront sur le marché.

CONCLUSION

L'avènement des agents thrombolytiques permet maintenant au clinicien de traiter de façon active les malades atteints d'un infarctus aigu du myocarde. Le présent rapport a été rédigé en mai 1988 à partir des données scientifiques disponibles à cette date. Compte tenu des nombreuses études cliniques actuellement en cours à travers le monde sur plusieurs types de substances, le domaine de la thérapie thrombolytique évolue rapidement. Par conséquent, les renseignements contenus dans ce rapport devraient être continuellement mis à jour au fur et à mesure que les études seront complétées. Plusieurs nouveaux agents thrombolytiques se pointent à l'horizon comme par exemple l'APSAC ou la pro-urokinase. Il va sans dire qu'ils sont susceptibles de modifier autant l'aspect thérapeutique qu'économique de la thérapie thrombolytique de l'infarctus.

BIBLIOGRAPHIE

Références disponibles sur demande au Conseil consultatif de pharmacologie.

ANNEXE I

GUIDE D'UTILISATION DES AGENTS THROMBOLYTIQUES

Avant d'utiliser un agent thrombolytique dans le traitement de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, les critères suivants devraient être validés par le médecin traitant:

	oui	non
INDICATIONS		
1- Personne âgée de moins de 75 ans	---	---
2- Personne qui présente une douleur angineuse prolongée d'au moins vingt minutes, non soulagée par la prise de nitroglycérine sub-linguale	---	---
3- Délai entre le début de la douleur et l'administration de l'agent thrombolytique devrait être inférieur à quatre heures.	---	---
4- Sus-décalage du segment ST de plus de 1,5 mm dans au moins deux dérivations (avec images en miroir).	---	---
CONTRE-INDICATIONS		
1- Diathèse hémorragique connue	---	---
2- Sténose mitrale avec fibrillation auriculaire	---	---
3- Ulcère gastro-intestinal de moins de six mois et varices oesophagiennes ou l'un des deux.	---	---

	oui	non
4- Maladie intestinale inflammatoire active	---	---
5- Anévrisme de l'aorte	---	---
6- a) Hypertension artérielle sévère réfractaire (i.e. pression diastolique égale ou supérieure à 110 mm Hg ou pression systolique égale ou supérieure à 180 mm Hg ou les deux).	---	---
b) Histoire d'hypertension artérielle chronique mal contrôlée avec signe d'hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme.	---	---
7- Réanimation cardio-vasculaire avec massage cardiaque ou intubation trachéale traumatique de moins d'un mois ou les deux.	---	---
8- Ponction de la jugulaire interne ou de la sous-clavière de moins d'un mois.	---	---
9- Traumatisme ou chirurgie datant de moins d'un mois incluant biopsies ou ponctions dans les sites où une compression externe ne peut être effectuée	---	---
10- Accident cérébrovasculaire ancien ou toute céphalée ou problème visuel d'origine imprécise	---	---
11- Rétinopathie diabétique prolifération ou hémorragique	---	---
12- Grossesse, post-partum, état menstruel	---	---
13- Toute pathologie qui augmente les risques, une diminution de la capacité à collaborer ou encore l'incapacité d'obtenir le consentement (cancer, maladies rénales et hépatites sévères, septicémie, prothèse valvulaire, endocardite sub-aiguë, coma, maladies psychiatriques, etc.,)	---	---

Signature:

Gouvernement du Québec
Ministère de la Santé et des Services sociaux

Conseil consultatif de pharmacologie

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec

88-709